



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545915_0074

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. A. Kühn, Prof. Dr. H. G. Lasch und
Prof. Dr. H. J. Dengler

Untersuchungen über das Verhalten von Blutgerinnung
und Serumlipiden nach einmaliger intravenöser Gabe
von Liquoid (Roche) bei Kaninchen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Wolfgang Schubart
aus Berkenbrück

Gießen 1969

Dekan : Prof.Dr.med. E.Habermann
Referent : Privatdozent Dr.med. K.Huth
Korreferent : Prof.Dr.med. Roka



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Methodik	4
Versuchsanordnung	4
Gerinnungsanalyse	6
Serumlipidanalyse	9
Ergebnisse	11
Tabellen	18
Abbildungen und Kurven	34
Diskussion	39
Zusammenfassung	48
Literaturübersicht	51

E I N L E I T U N G

Zum Studium der Verbrauchskoagulopathie (41) ist das generalisierte Sanarelli-Schwartzman-Phänomen ein besonders geeignetes Tierexperiment. Unter Verbrauchskoagulopathie ist eine Umsatzsteigerung der Blutgerinnung zu verstehen. In einem phasenhaften Ablauf besteht initial eine gesteigerte Gerinnbarkeit des Blutes, konsekutiv kommt es im weiteren Verlauf durch den Verbrauch der Gerinnungssubstrate zu einer herabgesetzten Gerinnbarkeit des Blutes (41,42). Typische Folgen der Verbrauchskoagulopathie sind die Entwicklung von Zell- und Gewebnekrosen durch die Hypoxie des Gewebes, die Ausbildung einer hämorrhagischen Diathese und eines Schocks (6,20,22,32,37,43,48,51,57,62,72,74).

Das generalisierte Sanarelli-Schwartzman-Phänomen (SSP) des Kaninchens wird durch zweimalige intravenöse Applikation von Endotoxinen gram-negativer Bakterien im Abstand von 24 Stunden ausgelöst. Es ist gekennzeichnet durch die Entwicklung bilateraler Nierenrindennekrosen. Das gleiche morphologische Bild wie beim klassischen SSP läßt sich durch Kombination des Endotoxins mit bestimmten sauren Polymeren erzeugen (2,4,7,15,16,17,37,40,71,72,74). In genügend hoher Dosierung eines sauren Polymers wie das Liquoid (Roche) reicht eine einzige intravenöse Injektion aus, um die gleichen Erscheinungen wie bei kombinierter Gabe von Endotoxin und Liquoid bzw. wie beim klassischen SSP hervorzurufen (2,4,7,13,22,37,40,51,54,55,56,74). Dabei gleicht das durch einmalige Liquoidgabe verursachte Krankheitsbild nicht nur pathologisch-anatomisch dem generalisierten SSP mit seinen fibrinenthaltenden Thromben (3,4,32,37,40,51,54,62,74,75) in verschiedenen Organen und den für das SSP pathognomonischen (1,6,17,47,48,67,70) bilateralen Nierenrindennekrosen (3,5,6,16,23,24,25,32,36,37,45,46,49,50,58,61). Auch die Gerinnungsanalyse mit dem typischen Abfall von Prothrombin, der Faktoren V, VII, VIII, IX und X und der signifikanten Thrombocytopenie bringt weitgehende Übereinstimmung (37,54,56). Neben den quantitativen Thrombocytenveränderungen ist eine Funktionsstörung der Thrombocyten nachweisbar, nämlich ein Aktivitätsverlust der Thrombocytenfaktoren 1 und 3 (56).

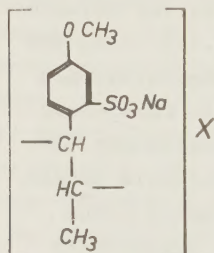
Bei den Untersuchungen des generalisierten SSP fällt auf, daß die auftretenden intravasalen Thromben sudanophiles Material enthalten (61). Auch bei einigen Fällen von Eklampsie und bei verschiedenen Infektionen, die mit Nierenrindennekrosen einhergehen, findet sich ein hoher intravasculärer Fettgehalt (66). Nach Traumen und Verbrennungen lassen sich Lipiderhöhungen im Serum nachweisen, die - mit quantitativer Korrelation - von einer Leberverfettung gefolgt sind (9,10). Beim SSP schwangerer Ratten, das durch eine Vitamin-E-Mangelernährung ausgelöst wird (31), und beim klassischen SSP des Kaninchens zeigen sich ebenfalls erhebliche Serumlipidveränderungen (24, 25,50), in deren Folge sich auch Fettlebern entwickeln können (24). Die Lipidvermehrung findet sich beim Kaninchen schon nach der ersten Endotoxininjektion (25,50). Die Gesamtfette bzw. die Lipoproteide steigen an, wobei die freien und veresterten Fettsäuren, die Triglyceride, Cholesterin und die Phospholipide stark erhöht nachgewiesen werden. Vor allem durch die steile Zunahme der Beta-Lipoproteide vergrößert sich der Beta:Alpha-Lipoproteid-Quotient ganz wesentlich.

Die Ursache des aktivierten Lipidstoffwechsels nach jeder Endotoxininjektion ist in erster Linie in einer Sympathicusaktivierung zu suchen, denn die Vermehrung von freien und veresterten Fettsäuren ist durch Vorgabe von Reserpin, einem peripheren und zentralen Antisymphaticotonicum, vollständig zu unterdrücken (8,25).

Die Bedeutung der Lipidveränderungen für die Pathogenese des generalisierten SSP ist möglicherweise mit Untersuchungsergebnissen zu erklären, die bei einem Anstieg der freien Fettsäuren um 100 % eine Verkürzung der Gerinnungszeit um 50 % erbringen und die Entstehung von Thromben zeigen (9). Ferner wird ein Einfluß der Fette auf die Gerinnung des Blutes durch Aufnahme in das RES diskutiert. Durch die Phagocytose des Fettes soll dieses derartig blockiert sein, daß es nicht mehr in der Lage ist, die Zwischen- und Endprodukte der intravasalen Gerinnung abzuräumen (50). Weiterhin können die Serumlipidveränderungen die Entstehung des generalisierten SSP eventuell dadurch beeinflussen, daß die Betalipoproteidver-

mehrung eine Hemmung der intravasalen Fibrinolyse zur Folge hat (18).

Chemisch weisen die aus Lipopolysacchariden bestehenden Endotoxine mit dem Liquoid (Roche) keine Ähnlichkeit auf. Liquoid ist polyanetholsulfosaures Natrium mit einem Molekulargewicht von 15.000 bis 40.000 (von Hoffmann-La-Roche wurde



LIQUOID

1964 ein Molekulargewicht von 21.500 $\pm$ 1.500 bestimmt).

Liquoid (Roche) ist ein weißes Pulver, das in Wasser quillt und sich darin langsam aber reichlich löst. Oral oder subcutan verabreicht ist es unwirksam. Es wird für bakterielle Hämokulturen verwandt, da es das Komplement bindet und somit das

Keimwachstum bestimmter Mikroorganismen begünstigt und beschleunigt, die sonst nur schwer in Blutkulturen zu züchten sind. Sein heparinähnlicher Antithrombineffekt ist durch Protaminsulfat augenblicklich zu stoppen (13,30,55,69).

Klinische Verwendung findet das Liquoid (Roche) nicht wegen seiner hohen Toxizität (55).

Mit dem Endotoxin hat es die gemeinsame Eigenschaft, die intravasale Gerinnung im Sinne einer Verbrauchskoagulopathie zu beeinflussen. Es erhebt sich nun die Frage, ob auch nach Liquoid (Roche) Lipidveränderungen im Blut auftreten oder ob die Hyperlipoproteidämie spezifisch für die biologische Wirkung des Endotoxins ist. Sollte es auch bei der durch Liquoid (Roche) ausgelösten Verbrauchskoagulopathie zu einer ähnlichen Vermehrung der Serumlipide kommen, so könnte man diese der gemeinsamen intravasalen Gerinnung zuordnen.

M E T H O D I K

VERSUCHSANORDNUNG

Zum Studium der Veränderungen von Blutgerinnung und Serumlipiden nach einmaliger intravenöser Gabe von Liquoid (Roche) erhalten 23 Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 2,2 und 3,2 kg 5 bis 15 mg Liquoid/kg Körpergewicht. Da es darauf ankommt, häufig kleinere Blutentnahmen durchzuführen, wird den Versuchstieren ein Polyvinylchloridkatheter nach der von RODRIGUEZ-ERDMANN (53) beschriebenen Methode durch die Ohrvene in das rechte Herz geschoben. Diese Operation erfolgt mindestens 24 Stunden vor Versuchsbeginn, da sie einen vorübergehenden Einfluss auf das Gerinnungssystem in der Art eines Aktivitätsabfalles der plasmatischen Gerinnungsfaktoren verursachen kann. Die Blutproben werden unmittelbar vor der Liquoidinjektion und, soweit möglich, 10 und 20 Minuten sowie 2,4,6,8,24,30,36,48,54,60,72,78,84 und 96 Stunden post injektionem entnommen. Bei jeder Abnahme werden durch den Katheter insgesamt 7,5 ml Blut entnommen und jeweils durch die entsprechende Menge Ringer-Lösung ersetzt. Von der entnommenen Blutmenge werden 2,5 ml für die Gerinnungsanalyse in einem silikonierten Reagenzglas im Verhältnis 10:1 mit 3,8 %igem Natrium citricum gemischt. Die restlichen 5 ml werden in einem normalen Röhrchen zur Serumgewinnung für die Lipidanalyse entnommen.

50 mg des von der Firma Hoffman-La-Roche hergestellten Liqoids werden in 2 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst. Diese Lösung wird in entsprechender Menge innerhalb 10 Minuten durch den Ohrvenenkatheter den Kaninchen injiziert. Anschließend werden 2 ml Ringer-Lösung nachgespült, um die im Katheter verbliebene Menge Liquoid in die Blutbahn zu bringen. Von diesem Zeitpunkt an werden die entsprechenden Zeitangaben gemacht.

Nach der Überlebenszeit können die Tiere in folgende Gruppen unterteilt werden :

Gruppe 1 : Todeseintritt: 10 bis 90 Minuten nach Ende der Liquoidinjektion.

Dosis: 7 bis 15 mg Liquoid/kg Körpergewicht, im Einzelnen erhalten :

Nr.1	15 mg/kg Körpergewicht,	
Nr.2 und 3 je	10 mg/kg	" ,
Nr.4	8 mg/kg	" ,
Nr.5 und 6 je	7 mg/kg	" ,

Die Gruppe 1 enthält 6 Tiere.

Gruppe 2 : Todeseintritt: 2,5 bis 4 Stunden nach Versuchsbeginn.

Dosis: 6 und 7 mg Liquoid/kg Körpergewicht, im Einzelnen erhalten :

Nr.9, 11 und 12 je	7 mg/kg Körpergewicht,
Nr.7, 8 und 10 je	6 mg/kg Körpergewicht,

Diese Gruppe enthält ebenfalls 6 Tiere.

Gruppe 3 : Todeseintritt: 38 bis 109 Stunden nach der Liquoidgabe.

Dosis: 5 bis 7 mg Liquoid/kg Körpergewicht, im Einzelnen erhalten :

Nr.13	7 mg/kg Körpergewicht,	
Nr.18, 20 und 21 je	6 mg/kg	" ,
Nr.15, 22 und 23 je	5,5mg/kg	" ,
Nr.14,16,17 und 19 je	5 mg/kg	" ,

Die Gruppe enthält 11 Tiere

Die Einteilung der Gruppen erfolgt nach der Überlebenszeit, eine strenge Korrelation zur Dosis ist nicht aufzuzeigen. Offenbar ist die Ansprechbarkeit der Kaninchen auf Liquoid von einer Vielzahl verschiedener Faktoren abhängig, die die Empfindlichkeit der Tiere gegenüber diesem sauren Polymer verstärken können. Es ist nicht möglich, alle Tiere den gleichen Bedingungen zu unterwerfen, da eine strenge Dosis-Wirkungsbeziehung nicht besteht. Die Einteilung der Gruppen wird nach der Wirkung - entsprechend der Überlebensdauer - vorgenommen. So kann angenommen werden, daß die „ Toxizität “ des Liquoids innerhalb der Gruppe in etwa gleich ist.

Alle Tiere sterben spontan, und unmittelbar nach Eintritt des Todes wird eine Obduktion durchgeführt, bei der besonderes Augenmerk gerichtet wird auf Veränderungen, wie sie bei einer Verbrauchskoagulopathie zu erwarten sind. Die Organe mit makroskopisch auffälligen Befunden werden in 10 %igem, neutralem Formalin fixiert und in einzelnen Fällen von Herrn Dr. Mittermaier aus dem Pathologischen Institut der Justus-Liebig-Universität, dem an dieser Stelle verbindlichster Dank ausgesprochen werden soll, histologisch untersucht.

Um den Einfluss von Liquoid (Roche) auf die Blutgerinnung, die Serumlipide und den Hämatokriten klar abgrenzen zu können von den allein durch die häufigen Blutentnahmen hervorgerufenen Veränderungen, werden neben den Kaninchen der genannten drei Gruppen 12 Kontrolltiere untersucht. Diese werden den gleichen Bedingungen unterworfen wie die übrigen Tiere, im Unterschied zu denen erhalten sie aber an Stelle der Liquoidinjektion zum entsprechenden Zeitpunkt nur eine intravenöse Gabe von 2 ml physiologischer Kochsalzlösung. Die Blutentnahmen erfolgen in den gleichen Mengen und zeitlichen Intervallen, doch es gelangen nur die Blutentnahmen unmittelbar vor der NaCl-Injektion sowie 2, 6, 24, 30, 36 und 48 Stunden danach zur genaueren Analyse.

GERINNUNGSANALYSE

1. Thrombelastographie nach HARTERT (21)

Mit Hilfe der Thrombelastographie kann man den Ablauf der Blutgerinnung in allen Phasen beobachten und gleichzeitig photokymographisch aufzeichnen.

Durchführung : 0,6 ml Citratblut wird durch Zugabe von 0,4 ml isotonischer CaCl_2 -Lösung in einem silikonierten Reagenzglas recalcifiziert. Von diesem Testansatz wird 0,36 ml in einer speziellen Kunststoffküvette in den mit einer konstanten Temperatur von 37°C beheizten Thrombelastographen eingebracht. Von dem photokymographisch aufgezeichneten Thrombelastogramm werden zur Beurteilung des Gerinnungsablaufes folgende Werte ermittelt :

Die Reaktionszeit (R-Zeit); sie stellt das zeitliche Intervall von der Recalcifizierung bis zum ersten nachweisbaren Ausschlag im Photokymographen dar,

die Thrombusbildungszeit (K-Zeit); sie umfaßt die Zeitdifferenz zwischen dem Ende der R-Zeit und dem Erreichen einer Amplitude von 20 mm,

die maximale Thrombuselastizität M_E ; sie wird wiedergegeben durch die maximale Amplitude der durch die Viskosität des Gerinnsels bedingten Ausschläge im Photokymographen des Thrombelastographen.

2. Prothrombin, Acceleratorglobulin und Faktor VII

Prinzip : Die Faktoren werden im Einphasenverfahren mit den Reagenzien der Behringwerke bestimmt, die mit Ausnahme des zu untersuchenden Faktors alle anderen plasmatischen Gerinnungsfaktoren enthalten. Dadurch ist die Reaktionsgeschwindigkeit der Gerinnungsbildung nach Recalcifizierung der Citratplasmaverdünnung von der darin enthaltenen Menge des zu untersuchenden Gerinnungsfaktors abhängig, und die Faktoren sind mit genügender Sicherheit zu bestimmen.

Durchführung : Die Bestimmung wird in einem Wasserbad von 37° C durchgeführt. Das Citratplasma wird im Verhältnis 1:20 mit Diäthylbarbiturat-Acetatpuffer von einem pH 7,6 verdünnt. Von dieser Plasmaverdünnung werden 0,2 ml in ein Fiolaxröhrchen pipettiert und 0,2 ml des Faktorenreagenzes hinzugegeben. Nach 20 bis 30 Sekunden wird 0,1 ml m/40 CaCl_2 -Lösung dazu pipettiert und mit einer Stoppuhr die Zeit bis zur Gerinnungsentstehung ermittelt. Von einer Eichkurve ist dann die Aktivität des entsprechenden Faktors abzulesen. Die Eichkurve ist durch Bestimmung der Faktorenaktivität in verschiedenen Plasmaverdünnungen zu erhalten. Die in ein Koordinatensystem eingezeichneten Werte ergeben die Standardeichkurve, die der LEGLERschen Beziehung folgt, d.h. die Werte ergeben auf doppelt-logarithmischem Papier eine Gerade. Da die Ausgangswerte bei Verwendung verschiedener Chargen in Sekunden differieren, wird bei Ermittlung der Aktivitäten der jeweilige Ausgangswert

gleich 100 % gesetzt, und die nachfolgenden Werte sind auf einer Parallelen zur Standarddeichkurve abzulesen.

3. Fibrinogen, Tyrosin-Methode nach RATNOFF und MENZIE (52)

Prinzip : Das Fibrinogen wird zunächst durch Zusatz von Thrombin aus dem Citratplasma ausgefällt. Die nach Hydrolyse des gewaschenen Gerinnsels mit Natronlauge freigegebenen Aminosäuren enthalten in konstantem verhältnis tyrosin, das durch Phenolreagenz nach FOLIN-CIOCALTEU anfärbbar ist. Die Fibrinogenkonzentration des Plasmas errechnet sich durch Vergleich mit der über eine Tyrosinbezugskurve ermittelten Tyrosinmenge, der die Farbintensität des Testgemisches entspricht.

Durchführung : 0,5 ml Citratplasma werden mit 4,0 ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und durch Zugabe von 100 NIH Einheiten Testthrombin in 0,5 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung und von 1,0 ml m/40 CaCl₂-Lösung im Wasserbad bei 37° C zum gerinnen gebracht. Nach Isolierung des Gerinnsels und mehrfacher Waschung mit physiologischer Kochsalzlösung und anschließend mit Aqua dest. wird es mit 1,0 ml 10 %iger Natronlauge 20 Minuten lang in ein siedendes Wasserbad gestellt und somit hydrolisiert. Sobald der Testansatz abgekühlt ist, setzt man 7,0 ml Aqua dest., 3,0 ml 20 %ige Natriumcarbonatlösung und 1,0 ml FOLIN-CIOCALTEU-Phenolreagenz zu. Nach 30 minuten wird die entstandene Blaufärbung des Reaktionsgemisches im Elko-Photometer mit dem Filter S 53 E gegen einen Leerwert gemessen.

4. Thrombocytenanzahl

In einer Erythrocytenpipette wird Citratblut in einem bestimmten Verhältnis mit 3 %iger Cocainlösung gemischt und 5 Minuten geschüttelt. Nach Verwerfung der ersten Tropfen wird eine NEUBAUER-Zählkammer gefüllt, in der sich während einer zehnminütigen Inkubation in einer feuchten Kammer die Thrombocyten absetzen. Man zählt zunächst alle 16 Gruppenquadrate der Zählkammer aus und kann dann unter

Berücksichtigung des Verdünnungsgrades und des Kammervolumens die Thrombocytenzahl pro mm³ Blut errechnen.

SERUMLIPIDANALYSE

1. Freie Fettsäuren nach der Mikromethode von DOLE (14)

Prinzip : Die freien Fettsäuren werden mit einem sauren Isopropanol-Heptan-Gemisch aus dem Serum extrahiert. Nach Zugabe von Heptan und Aqua dest. trennt sich das Extraktionssystem in eine untere Isopropanol-Wasser-Phase und eine obere Heptan-Phase, die abpipettiert und mit Natronlauge titriert wird. In der organischen Heptan-Phase finden sich nachweislich weniger als 2 % andere aus dem Serum stammende Säuren, die das Ergebnis geringfügig beeinträchtigen können.

Durchführung : 1,0 ml Serum wird mit 5,0 ml Extraktionslösung - bestehend aus 40 Teilen Isopropylalkohol, 10 Teilen besonders gereinigtem Heptan und 1 Teil 1 n H₂SO₄ - in einem 15 ml Zentrifugenröhrchen mit geschliffenem Stopfen kräftig geschüttelt. Der entstandene Testansatz wird nach 10 Minuten erst mit 3,0 ml Heptan und dann mit 2,0 ml Aqua dest. versetzt und wiederum ausgeschüttelt; dadurch ist eine Zweiphasenbildung erreicht. Von der Heptan-Phase werden 3,0 ml in ein Reagenzglas mit 1,0 ml Nilblaulösung als Indikator gegeben und darauf mit 0,02 n Natronlauge titriert. Aus dem Verbrauch an NaOH errechnet sich der Gehalt des Serums an freien Fettsäuren in $\mu\text{Aeq/ltr}$.

2. Veresterte Fettsäuren nach SCHÖN und ZELLER (64)

Prinzip : Die Fettsäureester werden mit Isopropylalkohol extrahiert und mit Hydroxylamin (NH₂OH) in alkalischer Lösung umgesetzt. Dabei bilden sich in quantitativer Reaktion die entsprechenden Hydroxamsäuren (R-CONHOH), die mit Eisen(III)-Ionen einen Komplex von rotbrauner Farbe bilden. Die Intensität dieser Farbe ist der Anzahl der Esterbindungen proportional. Die Bezugsgröße für die Zahl der Esterbindungen bildet ein Trioleinstandard. Mit dieser Bestimmung wird eine

Erhöhung des Triglyceridspiegels im Serum erfasst.

Durchführung : Als Testansatz dient eine Mischung von 0,1 ml Serum und 1,9 ml Isopropylalkohol. Nach gründlichem Schütteln bleibt das Reaktionsgemisch stehen, bis nach 10 Minuten die Extraktionslösung abzentrifugiert wird. 1,0 ml des Zentrifugates wird nun mit 0,5 ml 10 %iger NaOH und 0,5 ml Hydroxylamin versetzt und gut durchmischt, um anschließend 30 Minuten bei Zimmertemperatur zu stehen. Dann fügt man 0,5 ml 3,8 %ige Salzsäure, 0,5 ml Eisen(III)-Chlorid-Lösung und 0,5 ml Äther hinzu und mißt nach 20 Minuten bei 540 m μ die Extinktion der entstandenen Komplexbindung gegen einen Leerwert, der statt 1,0 ml Zentrifugat die gleiche Menge Isopropylalkohol enthält. Durch einen Vergleich mit Standard und Leerwert läßt sich die Konzentration der veresterten Fettsäuren im Serum berechnen. Die für diesen Test verwendeten Reagenzien werden von der Firma Haury, München geliefert.

HÄMATOKRITBESTIMMUNG

Die Ermittlung des Hämatokrits wird mit einer HAWKSLEY-Mikrohämatokrit-Zentrifuge in den von der gleichen Firma gelieferten, heparinisierten Kapillarröhrchen durchgeführt.

ERGEBNISSE

Gruppe 1 :

Die sechs Kaninchen dieser Gruppe, die maximal 90 Minuten überleben, erhalten 7 bis 15 mg Liquoid (Roche) / kg Körpergewicht intravenös. Im einzelnen erhalten Tier Nr.1 15 mg, Nr.2 und 3 je 10 mg, Nr.4 erhält 8 mg und Nr.5 und 6 je 7 mg.

Unmittelbar nach Versuchsbeginn werden die Kaninchen unruhig und tachypnoisch. Vier Tiere (Nr.1, 2, 4 und 5) sterben nach 10 bis 25 Minuten unter Schreien und cerebralen Krämpfen. Die beiden anderen werden schnell apathisch und kommen nach 35 bzw. 90 Minuten unter den Zeichen zunehmenden Herz- und Kreislaufversagens ad exitum.

In der Blutabnahme 20 Minuten nach der Liquoidinjektion zeigen alle Blutproben eine leichte Hämolyse.

Die Sektion bietet das Bild des Rechtsherzversagens mit Rechtsherzdilatation, Lungenödem und Blutfülle der inneren Organe. Das mit 90 Minuten am längsten überlebende Kaninchen Nr.6, dem kein Blut abgenommen wird, weist zusätzlich ein hämorrhagisches Lungenödem und Blutungen in die Nebennieren auf.

Die Gerinnungsanalyse zeigt excessive Veränderungen bereits 10 Minuten nach Ende der Liquoidinjektion. Im Thrombelastogramm ist die R-Zeit in einem Falle (Nr.2) unendlich, d.h. das Blut ist ungerinnbar. Bei den übrigen Tieren ist sie im Durchschnitt auf fast das Doppelte und in den folgenden 10 Minuten auf das Siebenfache des Ausgangswertes erhöht. M_E ist nach 10 Minuten auf ein Neuntel des Ausgangswertes abgefallen, die K-Zeit ist in allen Blutproben unendlich. Im gleichen Zeitraum sinken die Thrombocyten um ca. 170.000 auf weniger als ein Viertel ihres Ausgangswertes und im weiteren Verlauf noch tiefer ab. Das Fibrinogen wird nur bei einem Tier bestimmt; es fällt nach 10 Minuten um 128 mg%, in den nächsten 10 Minuten um 63 mg% auf ein Sechstel seines Ausgangswertes ab.

Die freien Fettsäuren zeigen eine erhebliche Zunahme schon in den ersten Minuten, indem sie auf mehr als das Fünffache ansteigen und nach 20 Minuten im Durchschnitt auf das Achtfache etwa erhöht gefunden werden.

Gruppe 2 :

Von den sechs Versuchskaninchen dieser Gruppe, die 2,5 bis 4 Stunden nach Versuchsbeginn sterben, erhalten drei (Nr.9, 11 und 12) 7 mg und die übrigen drei Tiere 6 mg Liquoid (Roche)/kg Körpergewicht. Kurz nach der intravenösen Applikation werden die Tiere unruhig und tachypnoisch, bald darauf jedoch apathisch. Sie sterben unter den Zeichen des Herz- und Kreislaufversagens.

20 Minuten bis zwei Stunden nach der Liquoidinjektion sind alle Blutentnahmen bis zum Tode der Kaninchen hämolytisch.

Bei der Obduktion sind regelmäßig eine Rechtsherzdilatation, ein schweres hämorrhagisches Lungenödem, Blutfülle der inneren Organe und Nebennierenblutungen zu sehen. Darüberhinaus haben vier Tiere (Nr.7, 8, 9, 11) subendo- bzw. subepicardiale Blutungen und zwei Tiere Blutpunkte im Thymus.

Schon 10 Minuten nach Versuchsbeginn zeigt das Gerinnungssystem starke Veränderungen :

Die Thrombocytenzahl nimmt um 100.000 und mehr/mm³ ab, im weiteren Verlauf wird die Thrombocytopenie noch deutlicher; die Thrombocyten fallen auf ein Sechstel ihres Ausgangswertes ab. Das Fibrinogen ist in der gleichen Zeit um die Hälfte und nach 20 Minuten weniger als ein Viertel gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt. Die plasmatischen Gerinnungsfaktoren Prothrombin und Faktor V und VII erleiden einen excessiven Aktivitätsverlust, der zum Tode hin noch stärker ausgeprägt ist.

Entsprechend den Gerinnungsveränderungen zeigt auch das Thrombelastogramm veränderte Werte :

Die R-Zeit ist schon nach 10 Minuten verdoppelt, nach 20 Minu-

ten dreifach und nach zwei Stunden im Durchschnitt sechsfach verlängert gegenüber dem Ausgangswert. Die Thrombuselastizität ist 10 Minuten nach der Liquoidinjektion ebenfalls stark verringert mit weniger als einem Fünftel des Leerwertes. Im weiteren Verlauf fällt M_E noch weiter ab.

Die Analyse der Serumlipide ergibt gleichfalls deutlich veränderte Werte während des Versuchsablaufes. Während die veresterten Fettsäuren im wesentlichen auf dem gleichen Niveau bleiben und nur ein Tier nach vier Stunden einen Anstieg zeigt, steigen die freien Fettsäuren 10 Minuten nach Versuchsbeginn bereits auf mehr als das Fünffache und nach 20 Minuten auf das Achtfache an, fallen dann aber wieder etwas ab und erreichen nach vier Stunden gut fünfmal höhere Werte als vor der Liquoidinjektion.

Gruppe 3 :

Die elf Kaninchen dieser Gruppe überleben die Liquoidgabe 38 bis 109 Stunden. Tier Nr.13 erhält 7 mg, die Tiere Nr.18, 20 und 21 je 6 mg, die Tiere Nr.15, 22 und 23 je 5,5 mg und die Tiere Nr.14, 16, 17 und 19 erhalten je 5 mg Liquoid (Roche)/kg Körpergewicht intravenös injiziert.

Nach kurzer Unruhe und Tachypnoe werden die Tiere allmählich apathisch und verweigern die Nahrungsaufnahme. Der Tonus der Bauchmuskulatur und die Reaktion auf äußere Reize lassen stark nach. Praefinal liegen die Kaninchen auf der Seite und reagieren extrem verringert und verlangsamt. Die Atmung ist flach, die Ohren und Extremitäten sind auffallend kalt.

Die Obduktion ergibt bei allen Tieren eine Rechtsherzdilatation, eine Blutfülle der inneren Organe, eine Milzvergrößerung, eine mehr oder minder verfettet erscheinende, gelbliche Leber und subtotale bis totale bilaterale Nierenrindennekrosen. Sechs Tiere haben subepicardiale oder subendocardiale Blutungen (Nr.13, 14,15,16,20 und 21), ebenfalls sechs zeigen massive Blutungen in die Nebennieren (Nr.13,15,18,20,21 und 23), zwei Kaninchen

(Nr.14 und 16) weisen punktförmige Blutungen im Bereich des Thymus auf, Tier Nr.15 Blutungen in paraaortale und paratracheale Lymphknoten und Tier Nr.22 subpleurale Blutungen im Dünndarmbereich. Die Tiere ohne Nebennierenblutungen (Nr.14, 16, 17, 19 und 22) weisen starke Schwellungen dieser Organe auf. Vier Kaninchen haben ein leichtes Lungenödem (Nr.13, 21, 22 und 23), das Herz eines Tieres (Nr.15) zeigt Papillarmuskelnekrosen und einige subepicardiale Muskelnekrosen; außerdem findet sich bei diesem Tier ein massiver Pleuraerguss beiderseits. Zusätzlich zu beiderseitigen Pleuraergüssen bietet Tier Nr.19 einen Ascites. Bei zwei Tieren (Nr.19 und 22) ist das Fettgewebe merkwürdig glasig, wohl der Ausdruck einer Lipidmobilisation.

20 Minuten bis zwei Stunden nach Versuchsbeginn setzt bei allen Tieren eine leichte Hämolyse ein, die über die gesamte Versuchsdauer anhält. Nach 24 bis 36 Stunden wird eine Lipämie deutlich, die sich im weiteren Versuchsablauf kontinuierlich verstärkt.

Auch in dieser Gruppe sind erhebliche Gerinnungsveränderungen zu beobachten :

Im Thrombelastogramm ist die R-Zeit bereits nach 10 Minuten stark verlängert, bei Tier Nr.13 sogar unendlich, d.h. das Blut ist ungerinnbar. Nachfolgend ist meist eine geringe Erholung zu sehen, bis praefinal wieder längere R-Zeiten auftreten, bei sechs Tieren (Nr.17, 18, 19, 20, 21 und 23) ist das Blut praefinal ungerinnbar. Die Thrombuselastizität ist nach 10 Minuten wesentlich verringert, nach einer meist vorübergehenden Verbreiterung wird M_E jedoch wieder schmaler und bleibt bei vier Tieren, deren Blut noch gerinnt (Nr.13, 14, 15, 22), deutlich unter dem Ausgangswert. Nur das Tier mit dem niedrigsten Ausgangswert von M_E zeigt praefinal höhere Werte als vor Versuchsbeginn.

Die Thrombocytenzahl fällt in den ersten Minuten steil ab. Nach 10 Minuten beträgt sie nur noch ein Drittel des Leerwertes; in den nächsten 10 Minuten erfolgt ein weiterer Ab-

fall. In der Folgezeit hält die Thrombocytopenie trotz geringer Schwankungen bis zum Eintritt des Todes der Kaninchen an.

Auch die plasmatischen Gerinnungsfaktoren sind nach der Liquoidinjektion stark verändert :

Das Fibrinogen fällt bereits in den ersten Minuten ab und erreicht nach vier Stunden seinen Tiefpunkt mit durchschnittlich 109 mg %, um dann allmählich wieder anzusteigen. 24 Stunden nach Versuchsbeginn hat es das Ausgangsniveau von 216 mg % überschritten. In fünf Fällen (Nr. 14, 17, 18, 20 und 21) steigt das Fibrinogen sogar über 550 mg %.

Prothrombin und Faktor VII haben nach einem vorübergehenden Anstieg um etwa 15 % durchschnittlich nach vier bis sechs Stunden nurmehr 20 bis 54 % ihrer Ausgangsaktivität. Nach 24 Stunden haben sie jedoch den Leerwert wieder überschritten und erreichen nach 48 Stunden über 200 % der Aktivität im Leerwert. Während Prothrombin dieses hohe Niveau beibehält, fällt der Faktor VII wieder auf seine Ausgangsaktivität ab.

Der Faktor V (Accelerator-Globulin) büßt schon in den ersten Minuten an Aktivität ein und hat nach sechs Stunden im Durchschnitt 45 %, bei fünf Tieren (Nr. 14, 18, 19, 21, 23) sogar unter 40 % seiner Anfangsaktivität. Auch hier ist der Leerwert nach 24 Stunden überschritten und es erfolgt langsam eine Aktivitätszunahme auf durchschnittlich über 200 %. Praefinal liegen immer noch alle Werte über 100 %, bei vier Tieren (Nr. 14, 16, 18, 20) sogar über 200 %.

Die Lipidanalyse zeigt ebenso wie die Analyse der Gerinnung excessive Veränderungen :

Bereits 10 Minuten nach der Liquoidgabe sind die freien Fettsäuren um das Dreifache erhöht, nach vier Stunden um das Vier- bis Fünffache. Dann fallen sie langsam wieder ab, bleiben aber ständig über dem Ausgangsniveau. Praefinal zeigen alle Tiere noch einmal einen deutlichen Anstieg der freien Fettsäuren im Serum.

Die veresterten Fettsäuren erfahren - abgesehen von einem geringen Abfall des Mittelwertes zehn Minuten nach der

Injektion des Liquoid (Roche) - in den ersten acht Stunden keine bemerkenswerten Veränderungen. Nach 24 Stunden nach Versuchsbeginn liegen die Werte mehr als dreimal über dem Ausgangsniveau. Sie steigen kontinuierlich weiter an, in drei Fällen (Nr. 13, 14, 22) bis auf über 3.000 mg %. Praefinal ist bei neun der elf Kaninchen wieder ein geringer Abfall der veresterten Fettsäuren im Serum festzustellen.

Der Hämatokrit nimmt über die gesamte Versuchsdauer kontinuierlich ab und erreicht praefinal Werte zwischen 9 und 13 %.

Die letzten Blutproben von neun Versuchskaninchen der Gruppe 3 werden zu einer Harnstoffanalyse herangezogen. Die da bei ermittelten Werte liegen im Mittel bei 438 mg %.

Die 12 Kaninchen der Kontrollgruppe zeigen im Verlauf der Untersuchungen keinerlei körperliche Beeinträchtigung, die Nahrungsaufnahme ist normal, eine Verminderung der Reaktion auf äußere Reize ist nicht zu beobachten.

Die in den übrigen Gruppen beobachtete Hämolyse nach spätestens 2 Stunden wird bei den Blutproben dieser Gruppe vermißt.

Die Veränderungen der Blutgerinnung, der Serumlipide und des Hämatokriten sind gegenüber denen der Tiere, die eine Liquoidinjektion erhalten, diskret :

Im Thrombelastogramm finden sich nur geringfügige Veränderungen der Reaktionszeit und der maximalen Thrombuselastizität.

Die Mittelwerte der Thrombocyten zeigen nach einem geringen Anstieg 2 Stunden nach Versuchsbeginn einen langsamen Abfall, der nach 36 Stunden mit einer Verringerung um 20 % seinen Tiefpunkt erreicht, um nach 48 Stunden bereits wieder um mehr als 10 % angestiegen zu sein.

Das Fibrinogen fällt in 36 Stunden von 241,5 mg % bis auf 195 mg % im Mittel ab und steigt dann ebenfalls wieder an.

Prothrombin steigt nach kurzem Aktivitätsverlust um 15 % auf Werte von 140 %, Acceleratorglobulin zeigt eine Aktivitätszunahme von 100 % bis auf maximal 135 %.

Die freien und veresterten Fettsäuren weisen nur ganz minimale Schwankungen im Serum auf, die im Bereich des physiologischen Stoffwechsels liegen dürften.

Der Hämatokrit fällt in 48 Stunden von 34 % auf 28,8% ab.

Tier Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Liquiddosis (mg/kg)	15	10	10	8	7	7	6	6	7	6	7	7	7	5	5,5	5	5	6	5	6	6	5,5	5,5
Todeseintritt nach	10'	15'	35'	25'	10'	90'	4h	2h	4h	2h	4h	3h	3h	86	60	74	102	109	40	100	76	64	56h
Lipämie(nach24-36h)													+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Rechtsherzdilatation	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blutstau	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nebennierenblutungen							+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-schwellungen														+	+	+	+						
Lungenödem(h=hämorrh.)	+	+	+	+	+	h.	h.	h.	h.	h.	h.	h.	h.	+		+	+				+	+	+
Blutungen subserös							+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
in den Thymus									+		+					+							
in andere Organe															+								+
Splenomegalie													+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
bilaterale Nieren- rindennekrosen													+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pleuraerguss															+								
Hämolyse	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 1 : Gegenüberstellung von Liquiddosen, Überlebenszeiten, Lipämie, morphologischen Veränderungen und Hämolyse

Thromboocyten in 1000	215	224	6h	24h	30h	36h	48h
TEG : R-Zeit in Min.	8,7	8,4	9,4	12,1	10,7	6,1	8,9
TEG : M _E in mm	57,0	54,4	54,6	51,5	57,0	53,5	55,0
Fgn. in mg %	241,5	230,6	236,0	206,0	234,5	195,0	210,7
Ptb. in %	100	85	95	140	120	140	130
F.V in %	100	107	125	130	107	135	125
FFS in p _ä qú/ltr.	313	176	192	309	254	228	362
V. FS in mg %	219	279	228	253	245	264	399
Hämatokrit in %	34,0	33,8	33,0	31,5	30,5	28,8	28,8

Tabelle 2 : Mittelwerte der Gerinnungs- und Fettanalyse und des Hämatokrits von 12 Kontrolltieren
 ohne Gabe von Liquoid (Roche). Fgn.= Fibrinogen; FFS = freie Fettsäuren; V.FS = Veresterte
 Fettsäuren; Ptb.= Prothrombin .

Tabellen 3 bis 7 für die Tiere der Gruppe 1 :

Tab.3 : Thrombocyten in 1000

Tier Nr.	0	10'	20'
1	319	57	
2	165	42	
3	220	48	35
4	176	49	36
5	216	48	
6	nicht gemessen		
MW	219	49	35,5

Tab.4 : R-Zeit in Minuten

Tier Nr.	0	10'	20'
1	9,5	10	
2	5,5	∞	
3	8,5	19,5	51,7
4	7	16,5	61
5	9,5	16,7	
6	nicht gemessen		
MW	8	15,7	56,4

Tab.5 : M_E in mm

Tier Nr.	0	10'	20'
1	58	4	
2	52	0	
3	60	12	5
4	56	7	3
5	56	8	
6	nicht gemessen		
MW	56	8	4

Tab.6 : FFS in $\mu\text{Äqu/ltr.}$

Tier Nr.	0	10'	20'
1	nicht gemessen		
2	" "		
3	529	2305	3881
4	487	2962	3918
5	488	2814	
6	nicht gemessen		
MW	501	2694	3899

Tab.7 : Fibrinogen in mg % (nur bei Tier Nr. 4 bestimmt) :

	0	10'	20'
	229	101	38

Tabellen 8 bis 11 für die Tiere der Gruppe 2 :

Tab.9 : TEG : R-Zeit in Min.

Tier Nr.	0	1o'	2o'	2h	4h
7	12	18,5	22	20	38
8	4	9	31,5	98	
9	9	19	22	21	43
10	8,5	24	30	72	
11	10	22	23	42	36
12	5	20	28	90	
MW	8	19	26	57	39

Tab.11 : TEG : M_E in mm

Tier Nr.	0	1o'	2o'	2h	4h
7	59	8	7	12	14
8	61	4	4	2	
9	54	11	9	12	6
10	53	13	8	3	
11	51	5	4	3	6
12	58	16	12	8	
MW	56	10	7	7	9

Tab.8 : Thrombocyten/mm³ (in 1000)

Tier Nr.	0	1o'	2o'	2h	4h
7	149	56	26	39	38
8	136	62	43	29	
9	142	52	31	34	22
10	122	42	23	22	
11	228	64	36	26	22
12	192	46	24	18	
MW	162	54	31	28	27

Tab.10 : Fibrinogen in mg %

Tier Nr.	0	1o'	2o'	2h	4h
7	217	136	98	52	37
8	270	145	15	25	
9	236	119	62	17	21
10	237	109	24	33	
11	229	102	87	68	56
12	231	122	71	29	
MW	242	122	60	37	38

Tabellen 12 bis 14 für die Tiere der Gruppe 2 :

Tab.13 : Accelerator-Globulin in %

Tier Nr.	0	10'	20'	2h	4h	Tier Nr.	0	10'	20'	2h	4h
7	100	110	96	56	50	7	100	85	85	10	4,5
8	100	105	59	44		8	100	58	25	19	
9	100	107	100	44	40	9	100	100	80	10	5
10	100	100	90	65		10	100	90	50	10	
11	100	100	120	20	25	11	100	48	48	5,5	2
12	100	120	90	26		12	100	100	85	10	
MW	100	107	93	43	38	MW	100	80	63	11	4

Tab.14 : Faktor VII in %

Tier Nr.	0	10'	20'	2h	4h
7	100	105	48	19	16
8	100	76	19	18	
9	100	100	90	34	29
10	100	90	54	41	
11	100	105	52	12	8,5
12	100	96	85	22	
MW	100	95	58	24	18

Tabellen 15 und 16 für die Tiere der Gruppe 2 :

Tab.15 : Veresterte Fettsäuren in mg %

Tier Nr.	0	1o'	2o'	2h	2h
7	248	348	416	360	348
8	342	379	411	339	
9	443	479	512	436	438
10	369	332	420	372	
11	578	606	511	564	972
12	462	398	419	375	
MW	407	424	448	408	586

Tab.16 : Freie Fettsäuren in μ Aqu/l

Tier Nr.	0	1o'	2o'	2h	4h
7	670	2540	5045	2046	2011
8	340	3434	3672	4896	
9	384	1647	2788	2642	2381
10	427	2056	2981	2673	
11	204	1292	2652	2652	1462
12	366	1942	2097	2448	
MW	399	2152	3206	2893	1951

Tier Nr.	0	10'	20'	2h	4h	6h	8h	24h	30h	36h	48h	54h	60h	72h	78h	84h	96h
13	9,5	-	65	35	26,8	70	42	34	17								
14	6,5	15,5	14	16	16	22	25	∞	95	∞	∞	73	70	95			
15	4	27,5	24	12	15	37	45	95	45	50	13	31	32	(21)			
16	18	210	110	20	19	93	∞	56	22	100	12	*	21	41			
17	9	27	42	34	29	15	19,5	17	11	27	46	28	19	81	28	∞	∞
18	9	24	23	12	26,5	14,5	15	9	18	∞	∞	∞	∞	∞	∞		
19	11	21	∞	40	40	11	35	52,9	17	∞							!
20	8	18	29	39	26,5	37	41	23	17,5	27	32	41	∞	∞	∞	∞	24
21	4	29	21	42	42	39	51	19	16	24	21	37	31	41	∞		!
22	6,5	19	27	16	17	23	24	16	64	∞	17	32	69				
23	11	23	∞	∞	∞	∞	100	200	420	∞	∞	∞					
MW	9	41	39	27	26	37	37	52	68	45	41	39	44	72	28		

Tab. 17 : R-Zeiten mit Mittelwerten (MW) in der Gruppe 3 . ∞-lange R-Zeiten werden beim Mittelwert nicht mit berücksichtigt.

Tier Nr.	0	10'	20'	2h	4h	6h	8h	24h	30h	36h	48h	54h	60h	72h	78h	84h	96h
13	47	0	3	6	11	12	20	22	26	29							
14	45	3	4,5	28	24,5	21	19,5	2	12	0	0	30	31	27			
15	52	6	6	24	20,5	30	22	26	35	39	46	50	47				
16	42	28	6	32	34	36	0	41	52	27	42	44	46	55			
17	58	24	21	26	36	42	38	40	46	21	1	22	-	25	11	0	0
18	60	31	45	51	44	49	45	40	46	0	0	0	0	0	0		
19	51	10	0	24	28	34	32	22	48	0							1
20	61	30	21	22	34	26	21	32	37	31	23	26	0	0	0	0	0
21	56	7	11	22	26	18	23	40	34	29	22	17	21	0			1
22	52	7	8	28	23	20	21	16	11	0	21	26	25				
23	52	23	0	0	0	0	23	21	13	0	0	0					
MW	52	15	11	24	26	26	23	28	33	16	17	24	24	18	4	0	0

Tab.18 : M_E mit Mittelwerten in der Gruppe 3.

Tier Nr.	0	10'	20'	2h	4h	6h	8h	24h	30h	36h	48h	54h	60h	72h	78h	84h	96h
13	115	31	38	38	45	64	56	47	46								
14	96	36	36	38	40	50	55	22	20	17	14	24	22	20			
15	145	45	18	10	44	26	11	20	11	11	18	13	6	4			
16	88	15	11	9	15	15	21	24	28	26	29	-	33	40			
17	176	58	39	34	29	14	10	19	33	18	20	18	-	22	30	24	14
18	240	96	44	39	36	9	12	8	4	8	3	4	2	2			
19	108	29	14	9	10	6	5	12	6	8							1
20	164	70	31	26	22	11	7	16	27	21	19	-	22	13	16	14	12
21	94	27	21	16	17	9	11	23	18	22	23	16	17	11			26
22	106	32	30	26	37	40	17	21	16	18	22	19	18				1
23	92	25	13	26	29	35	27	28	30	42	33	30					
MW	130	42	27	25	30	25	21	22	22	19	20	18	17	16	16	19	13

Tab. 19 : Thrombocyten / mm³ (in 1000) in der Gruppe 3 .

Tier Nr.	0	10'	20'	2h	4h	6h	8h	24h	30h	36h	48h	54h	60h	72h	78h	84h	96h
13	W e r t e n i c h t g e m e s s e n																
14	230	186	138	83	124	155	164	349	456	510	578	585	540	471			
15	222	145	164	146	145	160	157	253	265	286	348	287	339				
16	214	186	174	136	98	87	114	132	171	261	337	342	338	280			
17	231	227	183	139	89	126	131	211	298	387	472	519	-	501	428	561	548
18	229	201	188	141	104	134	136	232	373	418	565	548	572	504	583		
19	192	154	141	135	84	89	104	249	247	250							
20	221	186	154	111	96	117	152	227	244	271	334	-	379	441	-	423	564
21	216	176	119	91	132	163	187	311	397	476	517	561	507	473			
22	211	165	121	106	119	137	152	305	392	429	461	483	470				
23	193	172	153	113	97	121	138	241	315	382	390	343					
MW	216	180	153	120	109	129	144	251	316	367	445	459	449	419	506	492	556

Tab.20 : Fibrinogenwerte der Gruppe 3 in mg % .

Tier Nr.	0	10'	20'	2h	4h	6h	8h	24h	30h	36h	48h	54h	60h	72h	78h	84h	96h
	W e r t e n i c h t g e m e s s e n																
13																	
14	100	105	105	60	36	60	72	117	145	290	330	330	300	260			
15	100	96	96	100	60	50	50	82	94	145	200	165	120				
16	100	130	120	68	61	54	51	130	205	360	380	-	380	320			
17	100	100	110	68	45	43	45	175	110	110	165	165	196	-	-	160	235
18	100	120	138	72	47	48	31	110	120	125	135	145	150	170	180		
19	100	115	105	58	37	48	54	58	62	125							!
20	100	132	132	85	38	38	48	95	120	125	132	140	140	160	-	150	160
21	100	165	150	105	68	54	63	115	140	150	230	185	115	165			!
22	100	110	100	70	37	35	66	165	205	122	155	148	165				
23	100	85	89	40	28	38	47	132	117	145	89	66					
MW	100	115	115	73	46	47	53	118	132	170	202	168	196	215	180	155	198

Tab.21 : Prothrombinwerte der Gruppe 3 in % .

Tier Nr.	0	1o'	2o'	2h	4h	6h	8h	24h	3oh	36h	48h	54h	6oh	72h	78h	84h	96h
13	W e r t e n i c h t g e m e s s e n																
14	100	44	38	39	51	32	80	100	112	142	200	265	180	235			
15	100	35	38	43	38	43	43	76	100	200	175	150					
16	100	50	66	37	33	45	64	225	260	225	260	-	300	225			
17	100	100	80	55	62	62	55	150	120	120	150	150	-	-	-	130	150
18	100	52	52	48	52	35	48	130	170	170	240	280	240	240	250		
19	100	83	83	48	48	39	66	115	115	130							
20	100	80	80	70	70	62	55	130	150	150	260	-	225	260	-	225	225
21	100	76	65	76	46	37	30	59	76	86	115	140	140	115			
22	100	80	80	90	70	62	70	150	130	150	170	170	150				
23	100	62	62	45	33	36	50	100	120	170	150	120					
MW	100	66	65	55	50	45	56	124	135	154	191	182	206	215	250	178	188

Tab.22 : Acceleratoroglobulin (Faktor V) der Gruppe 3 in % .

Tier Nr.	0	10'	20'	2h	4h	6h	8h	24h	30h	36h	48h	54h	60h	72h	78h	84h	96h
13		W e r t e n i c h t g e m e s s e n															
14	100	120	120	21	30	20	27	89	120	205	310	255	215	201			
15	100	88	96	70	45	37	38	80	120	155	210	140	100				
16	100	130	100	68	62	37	80	300	340	340	370	340	340	340			
17	100	110	90	74	35	38	50	170	100	135	230	190	190	-	-	110	90
18	100	120	120	82	44	41	48	130	142	154	190	170	130	142	154		
19	100	105	100	50	36	48	64	130	130	150							
20	100	120	110	83	43	32	36	100	85	100	135	-	140	115	-	110	115
21	100	150	120	89	64	39	64	250	315	325	305	230	220	230			
22	100	110	80	68	38	32	54	180	115	150	185	180	200				
23	100	87	87	42	25	28	33	155	100	180	115	65					
MW	100	114	102	65	42	35	49	158	157	189	228	198	192	105	154	110	103

Tab.23 : Werte von Faktor VII der Gruppe 3 in % .

Tier
Nr. 0 10' 20' 2h 4h 6h 8h 24h 30h 36h 48h 54h 60h 72h 78h 84h 96h

13 Werte nicht gemessen

14	44	44	42	38	33	28	25	20	17	15	13	12	11	9			
15	43	43	39	35	33	31	25	17	15	13	13	10,5	10				
16	42	40	39	36	31	26	20	19	17	14	12	12	12	11			
17	43	41	39	38	32	27	22	19	16	15	15	14	-	13	12	11	10
18	33	33	32	30	25	23	21	19	17	15	13	14	12	11	9,5		
19	36	33	30	28	26	23	20	15	13	13							
20	36	36	33	32	30	29	29	26	24	21	17	-	14	13	-	11	10
21	35	35	33	30	28	26	22	21	19	16	16	14	13	12			
22	39	39	37	33	31	28	26	19	19	16	14	12	11				
23	33	30	28	26	25	24	21	14	12	10,5	9	9					

MW 38 37 35 33 29 27 23 19 17 15 14 12 12 12 11 11 11 10

Tab.24 : Hämatokrit der Gruppe 3 in %.

Tier Nr.	0	1o'	2o'	2h	4h	6h	8h	24h	3oh	36h	48h	54h	6oh	72h	78h	84h	96h
13	388		3638	1471	1471	1658	2891	1023	874	948							
14	2421	4272	5839	4842	2919	2492	2421	2036	1353	997	1353	988	1057	1094			
15	646	2040	2924	2992	2312	1564	1326	918	918	680	782	850	1224				
16	484	1270	2750	2926	2052	1615	1371	1353	1179	742	1440	1790	1877	2488			
17	324	982	1621	2317	2667	1827	1097	1129	1143	998	976	1009	--	784	898	1221	1784
18	381	1144	1810	4475	3239	1906	1049	1143	1049	1143	1143	952	762	952	1429		1
19	574	1762	2613	2391	2721	2395	1524	1089	979	1743							32
20	564	998	1711	2326	3069	2387	1963	1416	1723	1257	978	--	1447	1710	--	1932	2320
21	486	792	1317	1667	1934	2412	2193	1786	1471	1037	1245	1816	1726	2137			1
22	467	991	1724	2341	3136	2749	4009	2421	1611	1073	1375	981	1178				
23	298	852	1211	1974	1704	2364	1876	1200	1266	1395	2369	2499					
MW	621	1510	2469	2702	2475	2124	1975	1413	1233	1092	1296	1361	1341	1528	1164	1577	2052

Tab.25 : Freie Fettsäuren der Gruppe 3 in $\mu\text{Äqu/l}$

Tier Nr.	0	10'	20'	2h	4h	6h	8h	24h	30h	36h	48h	54h	60h	72h	78h	84h	96h
13	692	-	616	584	608	596	560	2152	3196	3760							
14	241	378	278	386	234	356	489	1133	2422	2030	1925	3003	3223	3078			
15	394	311	483	378	300	278	196	1389	1472	1566	2261	1806	1778				
16	262	197	169	286	262	12	291	1672	1774	1762	1524	2310	1936	1848			
17	284	218	196	247	324	307	272	523	791	884	1216	1436	--	1011	1298	1284	1486
18	460	-	350	219	156	178	203	488	553	790	869	985	1234	1772	1481		
19	304	148	224	332	407	485	683	1202	1309	1003							
20	346	317	279	364	329	306	316	627	718	782	994	--	1421	1796	--	1839	1887
21	398	421	337	378	419	307	367	1427	1356	2131	2479	1784	1816	1471			
22	246	219	384	351	285	421	379	1149	1456	1975	2761	3117	2664				
23	119	345	560	143	12	143	179	1300	1586	1505	1774	1560					
NW	341	284	352	334	303	308	358	1188	1512	1617	1867	1995	2010	1826	1390	1544	1687

Tab.26 : Veresterte Fettsäuren der Gruppe 3 in mg % .



Abb. 1: Totale bilaterale Nierenrindennekrosen und keilförmige Marknekrosen bei der Verbrauchskoagulopathie nach Liquoid(Roche).Versuchstier Nr. 19



Abb. 2: Bilaterale Nierenrindennekrosen und massive Nebennierenblutungen nach einmaliger Liquoidgabe i.v. Tod nach 38 Stunden. Versuchstier Nr.13

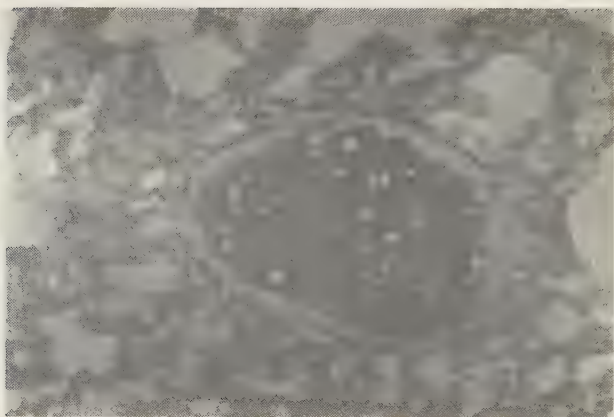


Abb. 3: Sudanschwarz-positives Material in einem Lungengefäß bei der Verbrauchskoagulopathie nach einmaliger intravenöser Gabe von Liquoid(Roche).

Versuchstier Nr.13 Vergrößerung etwa 250-fach

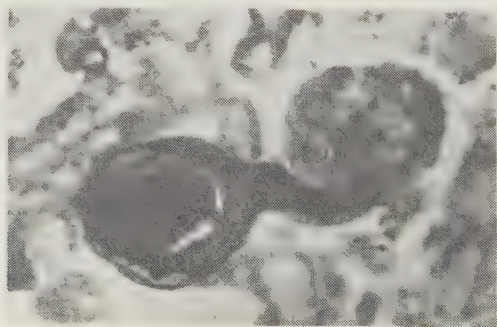


Abb. 4: Sudanschwarz-positives Material, eine Glomerulumschlinge ausfüllend, nach intravenöser Liquoidinjektion. Versuchstier Nr.28 ,Vergrößerung etwa 400-fach

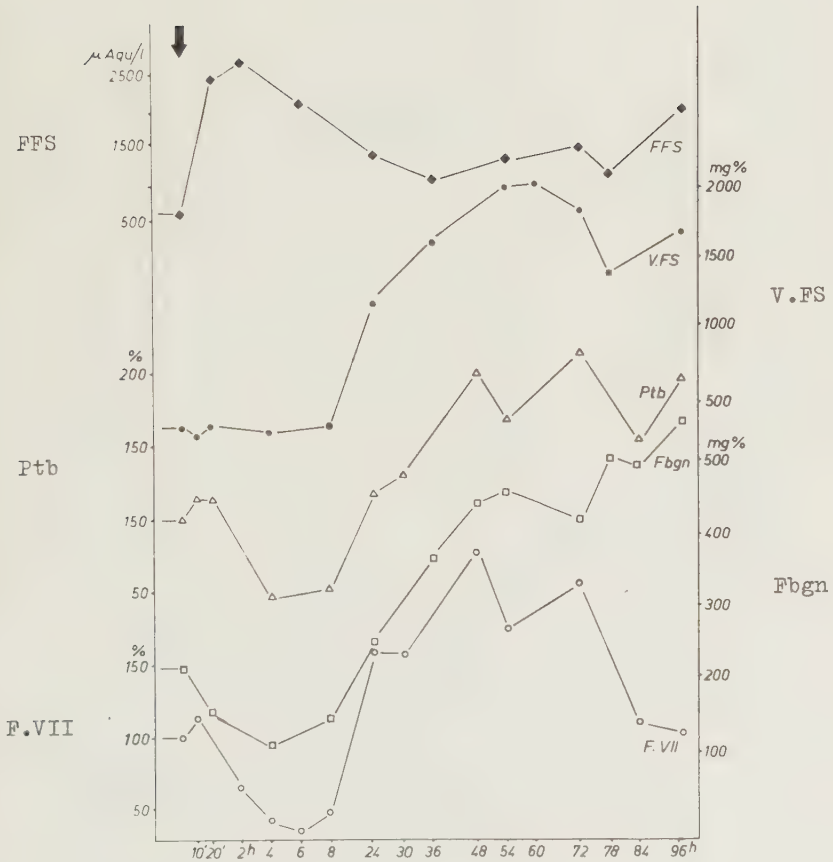


Abb. 5: Graphische Darstellung der Mittelwerte von freien Fettsäuren (FFS), veresterten Fettsäuren (V.FS), Prothrombin (Ptb), Fibrinogen (Fbgn), Faktor VII (F.VII) und ihre zeitliche Gegenüberstellung für die Kaninchen der Gruppe 3

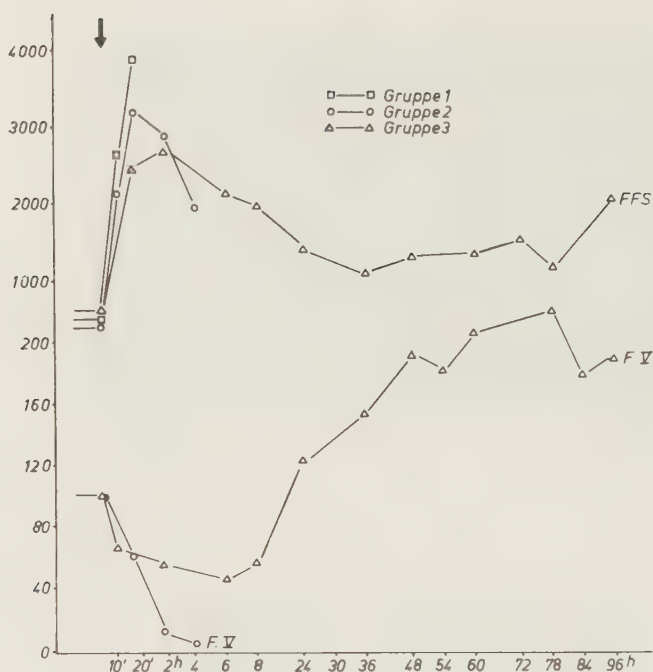


Abb. 6: Graphische Gegenüberstellung der Mittelwerte der freien Fettsäuren (FFS) in $\mu\text{Äqu/l}$ für die Gruppen 1 bis 3 und der Mittelwerte von Accelerator-Globulin (F.V.) in % für die Gruppen 2 und 3 .

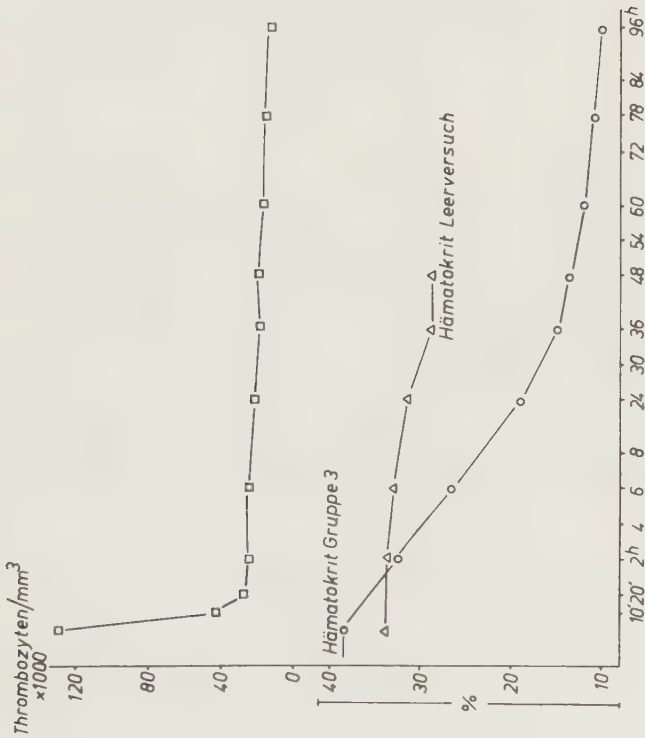


Abb. 7: Zeitliche Gegenüberstellung der Mittelwerte der Thrombocyten und des Hämatokrits der Kaninchen aus Gruppe 3 und des Hämatokrits der Kontrollgruppe.

DISKUSSION

Eine einmalige intravenöse Gabe von Liquoid (Roche) ist für das Kaninchen hochtoxisch. Die hier geprüften Liquiddosierungen von 5 bis 15 mg Liquoid (Roche)/kg Körpergewicht haben für alle Tiere nach kürzerer oder längerer Zeit eine letale Wirkung. Es kommt dabei zu einer mehr oder weniger akuten Verlegung der Lungenstrombahn, in deren Folge eine Dilatation des rechten Herzventrikels auftritt. Aus der Rechtsherzinsuffizienz resultiert die regelmäßig bei der Obduktion zu beobachtende Blutfülle der inneren Organe.

Die Überlebensdauer der Kaninchen nach der Liquoidinjektion ist neben anderen Faktoren offenbar auch von der Dosis abhängig (7,22,37,51,54,55,56,71,74). Die Tiere der Gruppen 1 und 2 sterben am akuten Rechtsherzversagen, die Tiere der Gruppe 3 an einer hochgradigen Urämie. Die zunehmende Apathie und Reaktionsverarmung, die im Verlauf des Versuches auffällt, ist allem Anschein nach die Folge der Vergiftung des Organismus durch die nicht ausgeschiedenen harnpflichtigen Substanzen oder ein Symptom des bestehenden Schocks. Ursache für die mangelhafte oder völlig fehlende Ausscheidung von Urin sind die bei allen Tieren dieser Gruppe zu beobachtenden subtotalen bis totalen Nierenrindennekrosen, die auch von anderen Untersuchern beschrieben werden (2,4,37,40,54,55,56) und die dem Bild beim generalisierten Sanarelli-Schwartzman-Phänomen, ausgelöst durch zweimalige intravenöse Injektion von Endotoxinen gram-negativer Bakterien im Abstand von 24 Stunden, gleichen (2,4,7,13,22,37,40,51,54,55,56,74).

Die Frage nach dem Entstehungsmechanismus der Verlegung der Lungenstrombahn, der massiven Nierenrindennekrosen und der an verschiedenen Organen zu beobachtenden hämorrhagischen Diathese kann anhand der excessiven Veränderungen des Gerinnungssystems beantwortet werden. Die nach zehn Minuten bei allen Tieren zu verzeichnende Thrombocytopenie (37,54,56) - das Blut der Gruppe 1 bis 3 enthält zu diesem Zeitpunkt weniger als ein Drittel der Thrombocyten vor der Liquoidinjektion -,

der Fibrinogenabfall (11,12), der Aktivitätsverlust der übrigen Gerinnungsfaktoren (37,54,55,56), insbesondere des Faktors V (37,54,56), und die von anderen Autoren beschriebene Thrombocytopathie (56), der die Abnahme der maximalen Thrombuselastizität (nach 20 Minuten im Thrombelastogramm durchschnittlich 4 bis 12 mm) zuzuordnen ist, all dies sind typische Zeichen für eine Verbrauchskoagulopathie (41), wie sie beim klassischen SSP des Kaninchens (32,37,45,46,49,56,57,58) und bei verschiedenen Erkrankungen des Menschen gesehen werden (33,37,38,39,42). Dem massiven Verbrauch der Gerinnungssubstrate entsprechen morphologisch fibrinhaltige Thromben in verschiedenen Organen (3,4,37,40,51,62,75). Sie verlegen die Lungenstrombahn und die kleinen Gefäße in den Nieren, im Herzen und in anderen Organen, sodaß sich bei längerem Bestehen ischämische Nekrosen entwickeln, wie sie in den Nierenrindennekrosen besonders deutlich werden. Diese scheinen also keine Folge der spezifischen, biologischen Wirkung von Endotoxinen oder Liquoid (Roche), sondern Ausdruck der erheblich gesteigerten intravasalen Gerinnung zu sein (37,39). Aus dem starken Verbrauch der Thrombocyten und Gerinnungsfaktoren und der unzureichenden Neubildung ergibt sich ein Defizit in der Bilanz und somit eine Hypokoagulabilität (41), die zur hämorrhagischen Diathese führt (41,42).

Das Ausmaß der Gerinnungsveränderungen ist - wie auch die Überlebensdauer der Versuchskaninchen - deutlich korreliert mit der Menge des verabreichten Liquoid (Roche). So ist der Thrombocytensturz in der Gruppe 1 merklich steiler als in den beiden anderen Gruppen, die Thrombuselastizität ist mit einem Mittelwert von 8 mm nach 10 Minuten und 4 mm nach 20 Minuten gegenüber 15,4 bzw. 11,4 mm in Gruppe 3 wesentlich geringer. Der Vergleich der plasmatischen Gerinnungsfaktoren zeigt ähnliche Verhältnisse: Das Fibrinogen erreicht in Gruppe 1 (nur an einem Tier gemessen) nach 20 Minuten 38 mg %, in Gruppe 2 ist mit 37,3 mg % nach zwei Stunden der Tiefpunkt erreicht, während in Gruppe 3 der tiefste Mittelwert nach 4 Stunden mit 109 mg % ermittelt wird. Bei den Tieren der Gruppe 2 fällt Prothrombin nach geringem Anstieg schon nach zwei Stunden auf

43 % und nach 4 Stunden auf 38 % der Ausgangsaktivität ab, bei den Tieren der Gruppe 3 findet sich dagegen unmittelbar nach der Liquoidinjektion ein Anstieg des Prothrombins auf 115 % und nach zwei Stunden ein Aktivitätsabfall auf 73 %, nach 4 Stunden auf 46 %. Der initiale Anstieg des Prothrombins kann als Ausdruck einer Prothrombinbildung, d.h. eines gesteigerten Prothrombinturnovers gewertet werden. Noch ausgeprägter ist der Unterschied zwischen den Gruppen beim Faktor VII, der bei den Kaninchen der Gruppe 2 nach zwei Stunden auf 24 % und nach 4 Stunden auf 17,8 % abgefallen ist, bei denen der Gruppe 3 nach initial geringem Anstieg seinen tiefsten Mittelwert von 35 % erst nach sechs Stunden erreicht. Der Faktor V ist bei den Tieren der Gruppe 2 sogar auf 10,8 % nach zwei Stunden und nach vier Stunden auf 3,8 % im Mittel abgefallen, wogegen sich bei den Tieren der Gruppe 3 der tiefste Mittelwert mit 45 % nach 6 Stunden zeigt (tiefster Einzelwert 30 %).

Die beobachtete Thrombocytopenie nach der Liquoidinjektion ist über die gesamte Versuchsdauer nachzuweisen und nicht wie nach Endotoxin- oder Fettinfusionen nur vorübergehend (26). Bei den drei am längsten überlebenden Kaninchen zeigt sich nach 78 Stunden mit 30.000, 16.000 und 2.000 Thrombocyten/mm³ eine excessive Verminderung, die auch weiterhin anhält. Es verwundert demnach nicht, daß die Thrombuselastizität, d.h. der Wert von M_E (mit einer Ausnahme, Nr.16) seinen Ausgangswert nicht mehr erreicht, in den meisten Fällen nach einigen Schwankungen sogar wesentlich darunter bleibt.

Die plasmatischen Gerinnungsfaktoren Fibrinogen, Prothrombin, Faktor V und Faktor VII überschreiten dagegen nach 24 Stunden bei den Tieren der Gruppe 3 ihr Ausgangsniveau und steigen weit darüber hinaus an, sodaß man hier an eine überschießende Kompensation (rebound effect) der verbrauchten Faktoren denken muß, wie sie auch beim Fibrinogen 24 Stunden nach einer Endotoxininjektion zu beobachten ist (45,46). Diese überschießende Kompensation ist um so bemerkenswerter, als zu dieser Zeit schon ein ganz erheblicher Mangel an zellulären Blutbestandteilen zu verzeichnen ist, denn schon nach 24 Stunden ist der

Hämatokrit um fast 20 % abgefallen.

Das Blut von sechs Tieren der Gruppe 3 (das sind mehr als 50 %) ist praefinal ungerinnbar. Bei den hier verwendeten Liquoidmengen von 5 bis 7 mg/kg Körpergewicht ist diese Hypokoagulabilität sicher nicht dem heparinähnlichen Antithrombin-effekt des Liquoids anzulasten. Dieser würde, soweit er überhaupt zu berücksichtigen ist, unmittelbar nach Versuchsbeginn und in den ersten Stunden danach zum Vorschein kommen (54,56), nicht aber 36 Stunden und später nach der Liquoidinjektion.

Der prokoagulatorische Effekt von Liquoid (Roche) wird besonders bei in vitro-Versuchen deutlich. Hochpolymere Verbindungen wie das Liquoid lagern sich an die Thrombocyten an und bewirken deren Aggregation (37,51,56). Die gleiche Wirkung ist auch in vivo anzunehmen, wie die Steigerung des Prothrombinumsatzes und der initiale Anstieg von Faktor VII zeigen. Liquoid (Roche) wird wahrscheinlich schnell aus dem strömenden Blut geklärt, da es in den sich ablagernden Thrombocytenmassen enthalten ist. Damit wäre also das lange Andauern der Thrombocytopenie nicht zu erklären. Hierfür ist möglicherweise die Hämolyse verantwortlich zu machen, die nach 20 Minuten bis zwei Stunden einsetzt und über die gesamte Versuchsdauer anhält. Für den anfänglich steilen Thrombocytensturz kann sie nicht als Erklärung dienen, doch könnte die aus den hämolytierten Erythrocyten freigesetzten Substanzen wie das ADP und die mit dem Thrombocytenfaktor 3 identischen Lipoproteide die visköse Metamorphose (44) der Thrombocyten über längere Zeit wenigstens mit bewirken (26). Zusätzlich dürften die Organ- und Gewebse Nekrosen Thromboplastine abgeben, die die Fortdauer der Verbrauchsreaktion unterhalten.

Hinsichtlich der hämorrhagischen Diathese fällt auf, daß viele aber nicht alle Kaninchen bei der Obduktion Blutungen in den Nebennieren zeigen. Bei den Tieren der Gruppe 1 mit den höchsten Dosierungen von Liquoid (Roche) sind Nebennierenblutungen nur bei einem Tier zu finden. Dieses Tier überlebt mit 90 Minuten die Injektion am längsten in seiner Gruppe.

In der Gruppe 3 finden sich bei allen Tieren mit mehr als 5,5 mg Liquoid (Roche)/kg Körpergewicht und bei zwei Tieren mit genau 5,5 mg/kg Blutungen in den Nebennieren, während ein Tier mit 5,5 mg und alle Tiere mit 5 mg Liquoid solche Blutungen vermissen lassen. Diese Beobachtungen legen die Vermutung nahe, daß für das Zustandekommen dieser auch von anderen Autoren (7,13,51,54,55,56) beschriebenen Nebennierenblutungen eine Mindestüberlebenszeit (54) und eine Mindestdosis erforderlich sind. Die kritische Liquoidmenge liegt nach den vorliegenden Befunden bei 5,5 mg/kg Körpergewicht.

Das Lungenödem, das bei der Obduktion sehr häufig zu sehen ist und bei einzelnen Tieren sogar als Schaum vor der Nase imponiert, findet seine Erklärung in der Verlegung der Lungenstrombahn mit nachfolgender Permeabilitätssteigerung der Kapillaren. Ein Linksherzversagen ist dabei wahrscheinlich nicht vorhanden.

Ein so massives Krankheitsgeschehen, wie es hier zu beobachten ist, läßt vermuten, daß auch der Stoffwechsel in Mitleidenschaft gezogen ist. Die Leber ist bei den lange überlebenden Kaninchen der Gruppe 3 regelmäßig vergrößert und gelblich verfärbt wie bei einer Verfettung. Weiterhin fällt auf, daß sich 24 Stunden bis 36 Stunden nach Versuchsbeginn bei allen Tieren der Gruppe 3 eine deutliche Lipämie einstellt. Bei der histologischen Untersuchung ist sudan-schwarz-positives Material in den Gefäßlumina verschiedener Organe zu finden (siehe Abbildung). Diese Beobachtungen weisen auf eine Fettstoffwechselstörung hin.

Für die Pathogenese von Fettlebern und Hyperlipämie ist in Analogie zu den Befunden CARLSON's (9,10) und HIRSCH's (24) über die Lipidmobilisation nach Traumen bzw. Endotoxininjektion die bei allen Tieren schon 10 Minuten nach der Liquoidinjektion deutliche Vermehrung der freien Fettsäuren zu beachten. Offenbar ist die bei den länger überlebenden Tieren beobachtete Leberverfettung und Hyperlipämie eine Folgeerscheinung der über die gesamte Versuchsdauer anhaltenden Lipidmobilisation im Depotfett. Dabei fällt auf, daß die nur kurze Zeit überlebenden Kaninchen, die meist höhere Liquiddosen erhalten, erheblich

stärkere Veränderungen aufweisen als die länger lebenden. Die Tiere der Gruppe 1 zeigen mit einer Erhöhung der freien Fettsäuren auf fast das Achtfache des Ausgangswertes nach 20 Minuten die massivsten Veränderungen. Die jeweils höchsten Werte der freien Fettsäuren werden von den Tieren der Gruppe 3 erst nach zwei bis vier Stunden erreicht, also zu einem späteren Zeitpunkt als bei den Tieren der Gruppe 2, die zu dieser Zeit schon wieder einen deutlichen Abfall der freien Fettsäuren zu verzeichnen haben.

Die veresterten Fettsäuren im Serum zeigen ebenfalls eine starke Zunahme, doch tritt diese erst nach einer Latenz von etwa 24 Stunden in Erscheinung. Die Zunahme der veresterten Fettsäuren ist deshalb bei den Tieren der Gruppen 1 und 2 nicht zu beobachten.

Bei Traumen und Verbrennungen (9,10), beim SSP schwangerer Ratten (31) und beim SSP des Kaninchens (25,26,50) finden sich ähnliche Lipidveränderungen wie nach einmaliger intravenöser Liquoidgabe im Blut. Deshalb liegt es nahe, die Ursache der Blutlipidvermehrung nach Liquoid (Roche) in einer allgemeinen Acceleration des Stoffwechsels, d.h. in einer Sympathicusaktivierung zu suchen. Die bedeutende Rolle des Sympathicus für die Fettstoffwechselsteigerung des Kaninchens beim generalisierten SSP zeigen Versuche, in denen der Anstieg von freien und veresterten Fettsäuren durch Antisymphathicotonica wie das Rauwolfiaalkaloid Reserpin, durch Chlorpromazine und durch Ganglienblocker wie das Hexamethonium zu verhindern ist. Nicht beantwortet werden kann die Frage, ob es nach Liquoid (Roche) zu einer unmittelbaren Stimulierung des Fettstoffwechsels kommt.

Während der Phagocytose des Endotoxins kann mit Hilfe radioaktiv markierter Substanzen eine Aktivierung des Lipidstoffwechsels nachgewiesen werden; besonders die Phosphatidbildung und die Neogenese von veresterten Fettsäuren und Neutralfetten steigt in Zellkulturen an (63).

Heparinverbindungen können die Entwicklung einer Hyperlipämie unterdrücken. Da es möglich ist, das SSP mit Heparin zu verhindern, kann man annehmen, daß der Effekt der Heparinbehandlung teilweise auch darauf beruht, daß es nicht zu einer Hyperlipämie kommt (35).

Blutlipidveränderungen finden sich auch nach Gabe kolloidaler RES-Blocker wie Thorotrast (73). Dieser Befund weist auf die Bedeutung des RES für das Zustandekommen einer Hyperlipoproteidämie hin. Auch Liquoid (Roche) verursacht eine RES-Blockade (2); denn es ist bekannt, daß nach subletaler Injektion von Liquoid (Roche) eine nachfolgende, allein ebenfalls subletale Endotoxingabe ein generalisiertes SSP auszulösen im Stande ist (7). Ebenso durch Injektion bestimmter Eisenverbindungen mit nachfolgender Endotoxingabe (68), nach kombinierter Applikation von Thorotrast bzw. Phospholipiden und Endotoxin (59) und nach Gabe von Thorotrast und Fibrin (60) kann ein SSP ausgelöst werden. Allein die Erhöhung der Serumlipide kann schon das RES blockieren (50). Ein blockiertes RES ist jedoch nicht mehr in der Lage, die vermehrt anfallenden Gerinnungsprodukte abzuräumen. Deshalb kommt es nach seiner Blockade zu einer ubiquitären Fibrinausfällung in der Gefäßperipherie. Die RES-Blockade scheint also ein wesentlicher ätiologischer Faktor in der Pathogenese des generalisierten SSP und seiner Äquivalente zu sein.

Die Veränderung der Serumlipide hat auch einen unmittelbaren Effekt auf die intravasale Gerinnung. Denn die Normalisierung des Cholesterin-Phospholipid-Quotienten nach der ersten Endotoxininjektion durch Gabe von "essentiellen" Phospholipiden verhindert die ubiquitäre Gerinnung und somit das Zustandekommen eines generalisierten SSP (50). Andererseits kann auch gezeigt werden, daß ein Anstieg der freien Fettsäuren um 100 % eine Verkürzung der Gerinnung um 50 % verursacht (9).

Die anfangs gestellte Frage, ob die Lipidveränderungen im Serum spezifisch für die biologische Wirkung des Endotoxins gram-negativer Bakterien sind, kann anhand der vorliegenden

Ergebnisse verneint werden. Die Lipidvermehrung dürfte als Folge der Verbrauchskoagulopathie und einer sogleich einsetzenden Aktivierung des sympathischen Nervensystems angesehen werden, während sie andererseits durch eine Steigerung der Gerinnbarkeit das auslösende Moment des Verbrauches der Gerinnungssubstrate verstärkt.

Es wird also beim generalisierten SSP am Kaninchen und bei dem durch Liquoid induzierten Phänomen ein Mechanismus in Gang gesetzt, der durch die genannten Einflüsse immer weiter vorangetrieben und schließlich in einem *circulus vitiosus* rückgeschlossen wird.

Krankheitsbilder, die gerinnungsanalytisch und morphologisch dem tierexperimentellen SSP weitgehend gleichen, sind in der Klinik mehrfach beobachtet worden (33,37,38,39,43,66).

Die Bedeutung des durch Liquoid (Roche) beim Kaninchen entstehenden Krankheitsbild für die Klinik wird durch Ergebnisse klar, die zeigen konnten, daß die Nierenveränderungen beim Kaninchen nach Liquoid denen einer Glomerulonephritis (13,15) oder einer diabetischen Glomerulosklerose des Menschen sehr ähnlich sind (15,22). Andere Autoren beschreiben glomeruläre Veränderungen, die an die "wire-loops" beim disseminierten Erythematodes erinnern (22,74). Ebenfalls auf erythematodes-ähnliche Erscheinungen weisen bestimmte in vitro-Versuche hin (27,28,29,30). Danach ruft Liquoid (Roche) an Serumeiweißkörpern Veränderungen hervor, welche die phagocytären Eigenschaften der Leukocyten, besonders der polynucleären Neutrophilen, anregen und die Induktion des LE-Phänomens auf diese Weise ermöglichen.

Die vorliegenden Ergebnisse bei der Verbrauchskoagulopathie nach Liquoid zeigen, daß Lipidmobilisation und intravasculäre Gerinnung pathogenetisch miteinander verknüpft sind. Möglicherweise liegt der Vermehrung der Serumlipide bei der Glomerulonephritis, der malignen Nephrosklerose, der diabetischen Glomerulosklerose, der Nephritis beim Erythematodes, bei der Arteriosklerose und bei einer Reihe anderer menschlicher

Erkrankungen ebenfalls eine Umsatzstörung der Blutgerinnung
im Sinne einer chronischen Verbrauchskoagulopathie zugrunde.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Untersuchungen an Kaninchen beiderlei Geschlechts ergeben, daß es nach intravenöser Injektion von Liquoid (Roche) in Dosen zwischen 5 und 15 mg/kg Körpergewicht zu einer komplexen Störung der Blutgerinnung kommt. Initial findet sich neben einem steilen Abfall der Thrombocyten und Fibrinogen und einem Aktivitätsverlust des Faktors V eine kurze Steigerung der Aktivität von Prothrombin und Faktor VII, der dann ein zunehmender Aktivitätsverlust dieser Gerinnungsfaktoren folgt. Unmittelbar nach der Liquoidinjektion ist ein erheblicher Anstieg der freien Fettsäuren im Serum festzustellen. Während die Gerinnungsfaktoren nach 24 Stunden das Ausgangsniveau wieder erreichen und dann an Aktivität noch zunehmen, bleiben die Thrombocyten über die gesamte Versuchsdauer stark erniedrigt. Ebenfalls nach 24 Stunden entwickelt sich eine Lipämie und die veresterten Fettsäuren im Serum sind wesentlich erhöht zu finden.

Die vorliegenden Experimente mit Liquoid (Roche) sind ein Modell für eine typische Verbrauchskoagulopathie, die in gleicher Weise auch beim generalisierten SSP durch zweimalige parenterale Gabe von Endotoxinen gram-negativer Bakterien beobachtet wird. Das morphologische Substrat der ubiquitären Gerinnung sind sowohl bei der Verbrauchskoagulopathie nach Liquoid wie beim generalisierten SSP des Kaninchens Thromben in den kleinen Gefäßen und Organnekrosen, wie sie besonders an den Nieren deutlich werden.

Ursache und Bedeutung der Veränderungen nach Liquoid werden diskutiert; es wird auf menschliche Erkrankungen hingewiesen, die ähnliche Erscheinungen hervorrufen.

L E B E N S L A U F

Am 9. Mai 1944 wurde ich, Wolfgang Dietrich Schubart, als letzter von fünf Söhnen meiner Eltern Dr.med.Martin Schubart und Gertrud Schubart geb. Trilling in Berkenbrück Kreis Lebus geboren. In Berlin besuchte ich zwischen 1950 und 1954 die 20. Grundschule und anschließend bis zum Abitur 1963 das spätere Evangelische Gymnasium zum Grauen Kloster zu Berlin. Vom Wintersemester 1963/64 bis zum Wintersemester 1965/66 studierte ich den vorklinischen Teil meines Medizinstudiums an der Freien Universität Berlin und begann nach dem Physikum mein klinisches Studium im Sommersemester 1966 an der Justus Liebig-Universität in Giessen, wo ich im Frühjahr/Sommer 1969 meine ärztliche Prüfung ablegte. Danach begann ich meine Ausbildung als Medizinalassistent an den Giessener Universitäts-Kliniken.

Herzlichen Dank möchte ich Herrn Privatdozent Dr. K.Huth aussprechen für die Überlassung der vorliegenden tierexperimentellen Arbeit und die Zeit und den unermüdlichen Rat, die er mir bei allen auftauchenden Unklarheiten zur Verfügung stellte. Ebenso möchte ich Herrn Prof.Dr.H.G.Lasch herzlich danken, durch dessen hilfreiche Unterstützung mir die Möglichkeit gegeben war, vom Sommer 1966 bis zum Herbst 1967 an der Medizinischen Klinik der Justus Liebig-Universität Giessen experimentell zu arbeiten.

L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

1. Apitz, K. J. Immun. 29, 255 Baltimore 1935
2. Berken, A. and M. Wolman J. Immun. 89, 490 (1962)
3. Bohle, A., H. Sitte and F. Miller
Verh. Deutsch. Ges. Path. 41st Meet, p. 326
Stuttgart, Fischer Verlag 1958
4. Bohle, A., H.-J. Krecke, F. Miller und H. Sitte
"I. Internat. Sympos. Immunopath. Basel/Seelisberg 1958"
p. 338 Benno Schwabe und Co. Basel 1959
5. Brunson, J. G., C. N. Gamble and L. Thomas Amer. J. Path. 31, 489 (1955)
6. Brunson, J. G., L. Thomas and C. N. Gamble Amer. J. Path. 31, 655 (1955)
7. Brunson, J. G., R. L. Davis and L. Thomas Amer. J. Path. 31, 669 (1955)
8. Carlson, L. A. and P. R. Bally
Handb. Physiol. 1965 Sect. 5 "Adipose tissue"
Ed. : A. E. Renold and G. F. Cahill chapter 57, p. 557
9. Carlson, L. A., J. Boberg and B. Högstäd
Handb. Physiol. 1965 sect. 5 "Adipose Tissue"
Ed. : A. E. Renold and G. F. Cahill chapter 63, p. 625
10. Carlson, L. A. and S.-O. Liljedahl Acta med. scand. 173, 23 (1963)
11. Chorine, V. Compt. rend. Soc. biol. Paris 135, 451 (1941)
12. Chorine, V. Compt. rend. Soc. biol. Paris 135, 454 (1941)
13. Demole, V. and M. Reinert
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol. 158, 211
(1930)
14. Dole, V. P. and H. Meinertz J. Biol. Chem. 235, 2595 (1960)
15. Fehr, P. E. and J. G. Brunson Amer. J. Path. 33, 1193 (1957)
16. Gamble, C. N. and J. G. Brunson A. M. A. Arch. Path. 60, 583 (1955)
17. Good, R. A. and L. Thomas J. Exp. Med. 96, 625 (1952)
18. Greig, H. B. W. and I. A. Runde Lancet 1957 II, 461
19. Gronvall, J. A. and J. G. Brunson A. M. A. Arch. Path. 62, 324 (1956)
20. Hardaway, R. M. and D. Johnson Arch. Intern. Med. 112, 775 (1963)
21. Hartert, H. Klin. Wschr. 26, 577 (1948)

22. Hausman, R. and P.M. Dreyfus A.M.A. Arch. Path. 56, 597 (1953)
23. Hauss, W. H., G. Junge-Hülsing, W. Wirth und H. J. Albrecht
Z. Ges. Exp. Med. 135, 384 (1962)
24. Hirsch, R. L., D. G. McKay, R. I. Traver and R. K. Skraly
J. Lipid. Res. 5, 563 (1964)
25. Huth, K. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 70. Kongress 1964 Sonderdr.
26. Huth, K. Habilitationsschrift, Giessen 1967
27. Inderbitzin, Th. Schwz. Med. Wschr. 81, 1298 (1951)
28. Inderbitzin, Th. Schwz. Med. Wschr. 82, 561 (1952)
29. Inderbitzin, Th. Dermatologica 104, 222 (1952)
30. Inderbitzin, Th. J. Invest. Dermat. 20, 67 (1953)
31. Kaunitz, H., D. G. McKay and R. E. Johnson Metabol. 12, 996 (1963)
32. Kleinmaier, H., K. Goergen, H. G. Lasch, H.-J. Krecke und A. Bohle
Z. Ges. Exp. Med. 132, 275 (1959)
33. Koller, F., L. Gasser, G. Krüsi und G. de Murali
Acta haemat. 4, 33 (1950)
34. Koller, F., A. Loeliger, F. Duckert Acta haemat. 6, 1 (1951)
35. Kovats, T. G., A. Reög, S. Karady Naturwiss. 45, 411 (1958)
36. Kovats, T. G., A. Reög, G. Lazar, S. Takats and P. Vagh
Z. Ges. Innmed. 16, 15 (1961)
37. Krecke, H.-J. Habilitationsschrift, Heidelberg 1961
38. Krecke, H.-J. und H. G. Lasch
VII. Internat. Congr. Int. Med. München 1962
G. Thieme-Verlag Vol. II, p. 940 (1963)
39. Krecke, H.-J., A. Bohle und H. G. Lasch Med. et Hyg. 21, 1100 (1963)
40. Krecke, H.-J. Veröffentl. aus d. morph. Path. Nr. 69 Stuttgart
Gustav Fischer (1964)
41. Lasch, H. G., H.-J. Krecke, F. Rodriguez-Erdman, H. H. Sessner und
G. Schütterle Fol. haemat. (N.F.) 6, 326 (1961)
42. Lasch, H. G. and F. Rodriguez-Erdman
Thromb. Diath. Haem. 7, 205 (1962)
43. Lüscher, E. F. Schwz. Med. Wschr. 86, 354 (1956)
44. Lüscher, E. F. Schwz. Med. Wschr. 89, 1021 (1959)
45. McKay, D. G., S. S. Shapiro and A. T. Hertig Fed. Proc. 16, 365 (1957)
45. McKay, D. G. and S. S. Shapiro J. Exp. Med. 107, 353 (1958)
47. McKay, D. G. Fed. Proc. 22, 1373 (1963)

48. McKay, D.G. New York, Evanston, London, Hoeber (1965)
49. Müller-Berghaus, G., H.-J. Krecke und H.G. Lasch
Klin. Wschr. 41, 216 (1963)
50. Müller-Berghaus, G., K. Huth, H.-J. Krecke und H.G. Lasch
Schwz. Med. Wschr. 94, 1519 (1964)
51. Petite, J. Z. Ges. Exp. Med. 141, 184 (1966)
52. Ratnoff, O.D. und C. Menzie. J. Lab. clin. Med. 37, 316 (1951)
53. Rodriguez-Erdman, F. Pflüg. Arch. 269, (3. Heft) 306 (1959)
54. Rodriguez-Erdman, F., H.-J. Krecke, H.G. Lasch und A. Bohle
Z. Ges. Exp. Med. 134, 109 (1960)
55. Rodriguez-Erdman, F. und H.G. Lasch Nat. wiss. 48, 53 (1961)
56. Rodriguez-Erdman, F. und H.G. Lasch
Thromb. Diath. Haem. 5, 518 (1961)
57. Rodriguez-Erdman, F. Thromb. Diath. Haem. 12, 452 (1964)
58. Rodriguez-Erdman, F. Thromb. Diath. Haem. 12, 462 (1964)
59. Rodriguez-Erdman, F. Blood, Vol. 26, No. 5, p. 541 (1965)
60. Rodriguez-Erdman, F. Arch. Path. 79, 615 (1965)
61. Sanarelli, G. Ann. Inst. Pasteur (Paris) 38, 11 (1924)
62. Sandritter, W. Fortbild. k. Berlin 1967
63. Sbarra, A.J. and M.L. Karnovsky J. Biol. Chem. 235, 2224 (1960)
64. Schön, H. und Zeller Münch. Med. Wschr. 104, 2433 (1962)
65. Schultze, H.E. und G. Schwick Medizinische 1953, 2354 u. 1386
66. Scliver, W. de M. and H. Oertel J. Path. Bact. 33, 1071 (1930)
67. Selye, H. Thrombohaem. Phaen. Ch. Thomas Publisher 1966
p. 10, 100, 193
68. Smith, R.T., L. Thomas and R.A. Good
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 82, 712 (1953)
69. Stuber, B. und K. Lang Biochem. Z. 244, 214 (1932)
70. Thomas, L. and R.A. Good J. Exp. Med. 96, 605 (1952)
71. Thomas, L., J.G. Brunson and R.T. Smith
J. Exp. Med. 102, 249 (1955)
72. Thomas, L., R.T. Smith and R. von Korff
J. Exp. Med. 102, 263 (1955)
73. Thomas, L. In: Halpern et al., Physiopath. RES, p. 226
Springfield Thomas 1957
74. Vasalli, P., G. Simon and C. Rouiller Amer. J. Path. 43, 579 (1963)
75. Wolpers, C.-H. Klin. Wschr. 24/25, 424 (1947)

